Received: 2023/05/3
Accepted: 2023/08/21
How to cite:
Shahmohammadi S, Ghazalian F, Shirvani H, Abednatanzi H. Effect of Lactobacillus ramensus probiotic use and High Intensity Interval Training on the ratio of liver enzymes AST/ALT in desert mice with steatosis. EBNESINA 2023;25(3):33-43.
DOI: 10.22034/25.3.33

Original Article

Effect of *Lactobacillus ramensus* probiotic use and High Intensity Interval Training on the ratio of liver enzymes AST/ALT in desert mice with steatosis

Saeed Shahmohammadi[1],Farshad Ghazalian[2]✉, Hossein Shirvani[3],Hossein Abednatanzi[4]

Abstract

Background and aims: Fatty liver is one of the increasing diseases. Since changes in the gut microbiome causes fatty liver, taking probiotics may help to maintain gut microbial balance. This study was aimed to investigate the effect of probiotics consumption along with high intensity interval training (HIIT) on the ratio of liver enzymes (AST/ALT) in rats with steatosis.

Methods: In this experimental study, 40 male rats with an average weight of 200 to 250 grams were randomly divided into 5 groups of 8 (including healthy control, steatosis, HIIT+steatosis, probiotic+steatosis, HIIT+ probiotic+steatosis). They received high-fat emulsion (10 mg/kg/day) to induce steatosis. The probiotic consumption groups received 10^9 colonies/ml of *Lactobacillus rhamnosus* bacteria by gavage daily for 5 weeks and 5 days a week. The ratio of AST/ALT in the groups was compared.

Results:. The ratio of AST/ALT in the steatosis group was higher than the healthy control group. However, this ratio in steatosis+exercise+probiotic group compared to the steatosis group had the highest decrease than the other intervention groups which shows the positive effect of probiotic consumption and HIIT on improving rats with steatosis (p=0.001).

Conclusion: *Lactobacillus rhamnosus* probiotics foods consumption along with HIIT led to reduce the ratio of liver enzymes in mice with steatosis.

Keywords: Lactobacillus GG, Exercise Training, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Probiotic

1. PhD student, Department of Physical education, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Assistant professor, Department of Physical education, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
3. Associate professor, Sports Physiology Research Center, Lifestyle Research Institute, Baqiatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Assistant professor, Department of Physical education, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

✉ Corresponding Author:
Farshad Ghazalian
Address: Department of Physical education, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Tel: +98 (21) 44867606
E-mail: phdghazalian@gmail.com

OPEN ACCESS

Copyright© 2023. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://www.ebnesina.ajaums.ac.ir

مقاله تحقیقی

تأثیر مصرف پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس رامنسوس* و تمرین تناوبی شدید بر نسبت آنزیم‌های کبدی AST/ALT در موش‌های صحرایی مبتلا به استئاتوز

سعید شاه‌محمدی[۱]، فرشاد غزالیان[۲]✉، حسین شیروانی[۳]، حسین عابدنطنزی[۴]

چکیده

زمینه و اهداف: کبد چرب یکی از بیماری‌های رو به افزایش است. از آنجا که تغییر در میکروبیوم روده باعث ایجاد کبد چرب می‌شود، مصرف پروبیوتیک ممکن است باعث حفظ تعادل میکروبی روده شود. این پژوهش با هدف تعیین اثر مصرف پروبیوتیک‌ها و تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر نسبت آنزیم‌های کبدی (AST/ALT) موش‌های دچار استئاتوز انجام شد.

روش بررسی: در این بررسی تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم به طور تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی (شامل کنترل سالم، استئاتوز، HIIT+استئاتوز، پروبیوتیک+استئاتوز، HIIT+پروبیوتیک+استئاتوز) قرار گرفتند. برای القای استئاتوز، روزانه امولسیون پرچرب (۱۰mg/Kg) به موش‌ها داده شد. گروه‌های مصرف پروبیوتیک، به مدت ۵ هفته و ۵ روز در هفته روزانه 10^9 کلنی/میلی‌لیتر از باکتری *لاکتوباسیلوس رامنسوس* را به صورت گاواژ دریافت کردند. نسبت AST/ALT در گروه‌ها مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان نسبت AST/ALT در گروه استئاتوز نسبت به گروه کنترل سالم بیشتر بود. اما در گروه استئاتوز+HIIT+پروبیوتیک نسبت به گروه استئاتوز در مقایسه با سایر گروه‌های مداخله بیشترین کاهش وجود داشت که نشان دهنده تأثیر مثبت مصرف پروبیوتیک و انجام تمرینات HIIT در بهبود موش‌های مبتلا به استئاتوز است (p=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: مصرف پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس رامنسوس* به همراه انجام HIIT باعث کاهش نسبت آنزیم‌های کبدی در موش‌های دچار استئاتوز شد.

کلمات کلیدی: لاکتوباسیلوس جی‌جی، تمرین ورزشی، بیماری کبد چرب غیرالکلی، پروبیوتیک

۱. دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
۲. دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
۳. دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله(عج)، تهران، ایران
۴. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

✉نویسنده مسئول: فرشاد غزالیان
آدرس: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
تلفن: ۴۴۸۶۷۶۰۶ (۲۱) ۹۸+
ایمیل: phdghazalian@gmail.com

فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا (سال بیست و پنجم، شماره سوم، پاییز ۱۴۰۲، مسلسل ۸۴)
تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۲/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۵/۳۰

همه حقوق مادی و معنوی این اثر به فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا تعلق دارد.

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) [1] شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در جهان است که شیوع آن بین ۲۵ تا ۳۰٪ در جوامع غربی است. استئاتوز به‌عنوان تجمع اسیدهای چرب به شکل تری‌گلیسیرید در سیتوپلاسم سلول‌های کبدی تعریف می‌شود. از نظر بافت شناسی، این معمولاً به صورت استئاتوز ماکرو واکوئلی ظاهر می‌شود، با واکوئل‌های بزرگ داخل سیتوپلاسمی که هسته را به سمت اطراف سلول‌ها جابجا می‌کنند. به ندرت، استئاتوز میکرو واکوئلی دیده می‌شود که شامل واکوئل‌های کوچکتری است که هسته را در یک موقعیت مرکزی ترک می‌کنند. استئاتوز میکروواکوئولی می‌تواند با فرم ماکرواکوئولی رخ دهد. استئاتوهپاتیت با التهاب، تورم سلول‌های کبدی و درجات مختلف فیبروز مشخص می‌شود و پتانسیل پیشرفت به سیروز و سرطان کبد (HCC) [2] را دارد [۱]. تغییرات نامناسب آنزیم‌های کبدی به طور معمول در هر یکی از دو الگوی آسیب سلولی یا کلستاز وجود دارد. آسیب سلولی کبدی با افزایش بیش از اندازه آسپارتات ترانس آمیناز (AST)[3] و آلانین ترانس آمیناز (ALT)[4] نسبت به آلکالین فسفاتاز (ALP)[5] نشان داده می‌شود، در حالی که آسیب کلستاتیک با افزایش بیش از اندازه در ALP نسبت به AST و ALT نشان داده می‌شود. استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) [6] در سال‌های اخیر به عنوان یک بیماری مزمن کبدی با اهمیت بالینی نشان داده شده است. NASH در واقع نشان‌دهنده مرحله‌ای در طیفی از بیماری بافتی است که به عنوان بیماری کبد چرب غیرالکلی شناخته می‌شود. ALT و AST هر دو در داخل سلول‌های کبدی وجود دارند. هنگامی که سلول‌های کبدی می‌میرند یا آسیب می‌بینند، این آنزیم‌ها در گردش خون آزاد شده و قابل اندازه‌گیری هستند و می‌توانند به عنوان نشانگر آسیب سلول‌های کبدی در نظر گرفته شوند. این آنزیم‌ها، علی‌رغم شباهت، تا حدودی در ویژگی‌شان برای بیماری‌های کبدی و توزیع در سلول‌های کبدی متفاوت هستند [۲]. NAFLD شایع‌ترین علت در افزایش خفیف آمینوترانسفرازها است. AST در سلول‌های خونی و بسیاری از بافت‌ها از جمله کبد، ماهیچه، مغز، پانکراس و ریه موجود هستند. ALT یک آنزیم سیتوزولی است که عمدتاً در سلول‌های کبدی یافت می‌شود و آن را به یک شاخص اختصاصی‌تر برای بیماری‌های کبدی تبدیل می‌کند. NAFLD به طور معمول با یک الگوی سلولی کبدی از آنزیم‌های مرتبط با کبد (ALT و AST) با افزایش خفیف (۲-۱ برابر بالاتر از حد طبیعی) در سرم تشخیص داده می‌شود. نسبت AST به ALT کاربرد بالینی بیشتری نسبت به ارزیابی سطوح افزایش یافته تکی آنها دارد [۳]. کمبود کوآنزیم پیریدوکسال-۵-فسفات ممکن است فعالیت ALT سرم را کاهش دهد و در نتیجه نسبت AST/ALT را افزایش دهد. نتایج آزمایشگاهی کبد به روشن شدن تغییر نشانگرهایی که منعکس‌کننده بیماری‌های کبد هستند کمک خواهند کرد. ارزیابی ناهنجاری‌های آنزیمی مانند الگوی غالب تغییر آنزیم، میزان تغییر آمینوترانسفرازها، افزایش یا همراه با برخی پارامترهای دیگر، سرعت تغییر و ماهیت سیر تغییر با پیگیری از ۶ ماه تا ۲-۱ سال در تشخیص بیماری‌های کبدی کمک کننده است. اما یک آزمایش کبدی تنها ارزش کمی در غربالگری بیماری کبد دارد، زیرا بسیاری از بیماری‌های خطرناک کبد ممکن است با سطوح نرمال آنزیم‌های کبدی همراه باشد و سطوح غیرطبیعی ممکن است در افراد سالم بدون علامت مشاهده شود. الگوی ناهنجاری آنزیمی که در زمینه علائم بیمار تفسیر می‌شود می‌تواند به تشخیص‌های بعدی کمک کند [۴].

پروبیوتیک‌ها حاوی باکتری‌های مفیدی هستند که برای ایجاد تعادل طبیعی میکروبیوم روده تجویز و استفاده می‌شوند. نشان داده شده که درمان پروبیوتیک ممکن است در کاهش

1. Non-alcoholic fatty liver disease
2. Hepatocellular carcinoma
3. Aspartate transaminase
4. Alanine aminotransferase
5. Alkaline Phosphatase
6. Nonalcoholic steatohepatitis

سطح کلسترول تام و LDL [1]، بهبود فشار خون و تعدیل سایتوکاین‌های التهابی مؤثر باشد [۵]. میکروبیوتای روده[2] مجموعه‌ای از باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک‌یاخته‌ها و غیره هستند که در روده انسان زندگی می‌کنند و می‌توانند نقش اساسی در سلامت و بیماری انسان داشته باشند. تبادل نزدیک بین میکروب‌های روده و میزبان نقش حیاتی در هضم، سیستم ایمنی، تنظیم سیستم عصبی، به ویژه متابولیسم و حفظ تعادل فلور طبیعی روده انسان دارد. مطالعات نشان داده است که ترکیبات میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن به شدت با بروز و شیوع بیماری‌های مختلف مرتبط بود. محققان زیادی نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده یک «ارگان» نامرئی با عملکردی مانند غدد درون‌ریز است و متابولیت‌های فعال زیستی تولید شده توسط آن می‌توانند بر نقش فیزیولوژیکی میزبان تأثیر بگذارند. اصطلاح دیسبیوز به اختلال در میکروبیوم طبیعی روده اشاره می‌کند که با آسیب‌شناسی در میزبان همراه خواهد بود. دیسبیوز با چندین جنبه از سندرم متابولیک، از جمله NAFLD مرتبط است [۶]. در NAFLD، شواهد اولیه مبنی بر ارتباط دیسبیوز روده با آسیب کبدی از مطالعات انسانی که ارتباط بین NASH و رشد بیش از حد باکتری‌های مضر روده کوچک را نشان می‌دهد، به دست آمده است [۷]. اختلالات اولیه میکروبیوتای روده می‌تواند منجر به اختلال طولانی مدت فنوتیپ‌های متابولیک، از جمله NAFLD و چاقی شود. لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکتری‌ها بیشترین استفاده در انسان را دارند که معمولاً در مکمل‌های غذایی یا غذاهای تخمیر شده مانند ماست و شیر غنی شده وجود دارند. با تغییر ترکیبات میکروبیوتا و مجرای روده، آنها یک محیط ضدالتهابی ایجاد می‌کنند، محصولات باکتریایی پیش‌التهابی را کاهش می‌دهند و یکپارچگی سد روده را بهبود می‌بخشند. *لاکتوباسیلوس رامنسوس* (LGG) [3] موضوع مطالعات متعددی است که دارای خواص مفید زیادی از جمله کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو است [۸]. اختلال در میکروبیوتای روده در پاسخ به رژیم غذایی نامتعادل و نامناسب (به عنوان مثال، رژیم غذایی سرشار از چربی‌های اشباع شده و قند فروکتوز) ممکن است، باعث افزایش نفوذپذیری روده شود، که منجر به شرایط التهابی مزمن و ایجاد استرس اکسیداتیو شود. به طور قابل توجهی، یک حالت التهابی با درجه پایین مداوم ممکن است منجر به تسریع در پیشرفت استئاتوز گرید یک کبدی به NASH شود [۹]. تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT)[4] نوعی تمرین بی‌هوازی است، که در مدل‌های مختلفی توسط محققان اعمال شده و در هر کدام شدت و مدت زمان انجام تمرین و متعاقباً مدت زمان و نوع ریکاوری متفاوت بوده است. این نوع تمرینات شامل فعالیت‌های انفجاری کوتاه مدت (۶ ثانیه تا ۴ دقیقه) بسیار شدید (برابر یا بیشتر از ۹۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) می‌شود که با دوره‌های استراحت فعال یا غیرفعال از یکدیگر جدا می‌شوند [۱۰]. انواع و تنوع فعالیت بدنی تاکنون هیچ پیشنهاد مورد توافقی در مورد نوع فعالیت بدنی برای کاهش استئاتوز و چربی کبدی وجود ندارد. تقریباً می‌توان از مطالعات قبلی استنباط کرد که هر نوع فعالیت بدنی به بهبود عملکرد کبد کمک می‌کند، بنابراین از ایجاد NAFLD جلوگیری می‌کند [۱۱]. نشان داده شده است که فعالیت بدنی نه تنها بر وزن بدن و محتوای چربی کبد در مدل‌های حیوانی مختلف، و همچنین در برخی از مطالعات انسانی، تأثیرات زیادی بر میکروبیوم روده دارد. بنابراین، هنگامی که محققان پیشنهاد می‌کنند که فعالیت بدنی ممکن است به دلیل تعدیل میکروبیوم روده (تا حدی) بر NAFLD تأثیر بگذارد، این به تأثیرات مشاهده شده بر روی چاقی، یکی از عوامل مهم NAFLD، نسبت داده می‌شود [۱۲]. فعالیت بدنی به طور خاص بر میکروبیوم روده و اثرات بعدی آن بر NAFLD در انسان مورد مطالعه قرار نگرفته است. جالب

1. low-density lipoprotein
2. Gut microbiota
3. *Lactobacillus rhamnosus GG*
4. High-intensity interval training

توجه است، تنها یک مطالعه روی جوندگان وجود دارد که به تأثیر تعدیل‌کننده فعالیت بدنی بر NAFLD از طریق میکروبیوم روده می‌پردازد [۱۳].

با بررسی‌های انجام گرفته به نظر می‌رسد این اولین مطالعه در رابطه با تأثیر همزمان *لاکتوباسیلوس رامنسوس* و تمرینات HIIT بر استئاتوز باشد که می‌تواند جنبه نوآوری و جدید بودن تحقیق را نشان دهد. از آنجا که در تحقیقات پیشین مشاهده شده است که فعالیت بدنی به خصوص تمرینات HIIT دارای اثرات ضد التهابی و کاهش چربی کبد است و همچنین پروبیوتیک *لاکتوباسیوس رامنسوس* بر اساس تحقیقات دارای اثرات ضد التهابی و کاهش استرس اکسیداتیو است، از همین رو این پژوهش با هدف بررسی تأثیر مصرف پروبیوتیک‌ها و تمرینات HIIT بر آنزیم‌های کبدی انجام شده است و می‌خواهیم بدانیم این دو مداخله چه تأثیری بر نسبت آنزیم‌های کبدی AST/ALT موش‌های دچار استئاتوز دارند.

روش بررسی

این پژوهش از نوع تجربی و کاربردی است. ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم در آزمایشگاه بیمارستان بقیه‌الله به عنوان نمونه پژوهش انتخاب شدند. این تحقیق به مدت پنج هفته و هر هفته پنج روز انجام شد و موش‌ها به صورت تصادفی در هر یک از پنج گروه هشت تایی شامل ۱) کنترل سالم، ۲) استئاتوز، ۳) استئاتوز + HIIT، ۴) استئاتوز + پروبیوتیک و ۵) استئاتوز + پروبیوتیک + HIIT قرار گرفتند. برای القای استئاتوز کبدی، از امولسیون پر چرب (جدول ۱) طبق روش ارائه شده توسط زو[1] و همکاران استفاده شد. به طور خلاصه، موش‌های گروه‌های دو تا پنج، قبل از شروع انجام پروتکل تمرین و دریافت پروبیوتیک، امولسیون پرچرب را به میزان ۱۰mg/Kg، روزانه راس ساعت ۸ صبح به مدت ۶ هفته از طریق گاواژ دریافت کردند. به گروه کنترل نیز

جدول ۱- ترکیب امولسیون پرچرب جهت گاواژ به موش‌ها

ترکیب و مقدار مصرف
روغن ذرت=۴۰۰ گرم؛ پروپیلین گلیکول=۳۱/۱ گرم؛ ساکاروز=۱۵۰ گرم؛ مولتی ویتامین=۲/۵ گرم؛ پودر کامل شیر=۸۰ گرم؛ نمک=۱۰ گرم؛ کلسترول=۱۰۰ گرم؛ مواد معدنی مخلوط=۱/۵ گرم؛ سدیم دی اکسی کولات=۱۰ گرم؛ آب مقطر=۳۰۰ میلی‌لیتر؛ توئین ۸۰=۳۶/۴ گرم

همزمان و به همان مقدار نرمال سالین گاواژ شد [۱۴].

لاکتوباسیلوس رامنسوس GG (PTCC1637) به‌صورت لیوفلیزه در ویال‌های استاندارد از سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران (تهران، ایران) خریداری شدند. باکتری‌ها در محیط کشت MRS (زیستی گویا، تهران، ایران) غنی شده با L – سیستئین HCL کشت داده و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. جهت بررسی تأثیر مصرف پروبیوتیک‌ها، گروه‌های مربوطه به مدت ۵ هفته و ۵ روز در هفته روزانه 10^9 CFU/ml از باکتری را به صورت گاواژ دریافت کردند [۱۵].

موش‌ها به منظور آشنایی با تردمیل قبل از اجرای پروتکل ۵ روز و هر روز به مدت ۱۰-۵ دقیقه و با سرعت ۱۰-۵ m/min به وسیله تردمیل خودکار ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان تمرین داده شدند. پروتکل تمرینی موش‌ها مطابق روش کلاکی و همکاران انجام شد [۱۶]. تمرین در روز اول هفته اول با پنج تناوب دو دقیقه‌ای سریع با سرعت ۱۶ m/min و پنج تناوب یک دقیقه‌ای آهسته با سرعت ۱۰ m/min شروع شد و در روز آخر تمرینات هفته پنجم با پنج تناوب دو دقیقه‌ای سریع با سرعت ۴۰ m/min و پنج تناوب یک دقیقه‌ای آهسته با سرعت ۱۴ m/min به اتمام رسید. همچنین در هفته اول سرعت گرم کردن و سرد کردن موش‌ها ۴ m/min بود و در هفته پنجم به ۸ m/min رسید.

به منظور جمع‌آوری اطلاعات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، موش‌های مورد مطالعه در هر گروه به‌واسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰٪ و با دوز ۵۰mg/Kg و زایلوزین ۲٪ و با دوز ۱۰mg/Kg بیهوش شدند و در پایان مطالعه برای بررسی میزان سطح آنزیم‌های کبدی شامل ALT و AST از موش‌ها خون‌گیری از طریق ورید دمی و در لوله‌های مخصوص جمع‌آوری شدند و

1. Zou

به منظور جداسازی سرم از نمونه خون‌های به دست آمده پس از ۲۰ دقیقه انکوباسیون در آزمایشگاه به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند که با استفاده از سمپلرهای ۲ سی‌سی جهت آزمایشات از محتویات دیگر لوله خارج شدند. سپس سرم به دست آمده برای اندازه‌گیری فاکتورهای ذکر شده به روش با استفاده از کیت‌های تجاری پارس آزمون به روش فتومتریک (با حساسیت IU/L ۴-۲) در محیط آزمایشگاه بررسی شدند.

ملاحظات اخلاقی

موش‌ها به صورت نامحدود به آب و غذا دسترسی داشتند و آب در ظرف‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری در قفس‌ها وجود داشت. دمای مطلوب نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی حدود ۵۵٪ تا ۶۰٪ بود. چرخه روشنایی هر ۱۲ ساعت یکبار توسط تنظیم‌کننده نور محل نگهداری موش‌ها رعایت شد. در این مطالعه تمامی اصول اخلاقی در مورد کار با حیوانات رعایت شده است.

تجزیه و تحلیل آماری

از آزمون شاپیرو-ویلک جهت اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها استفاده شد که با توجه به اینکه از توزیع نرمال برخوردار نبودند از آزمون غیرپارامتری کروسکال-والیس و آزمون تعقیبی تصحیح بونفرونی استفاده شد. برای توصیف داده‌ها و رسم نمودارها و کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۸ در سطح $p\leq ۰/۰۵$ انجام گرفته است.

یافته‌ها

سطح آنزیم‌های AST و ALT در گروه استئاتوز به طور معناداری نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافته است، اما در گروه‌های استئاتوز+تمرین، استئاتوز+پروبیوتیک و استئاتوز+تمرین+پروبیوتیک نسبت به گروه استئاتوز به طور معناداری کاهش یافته است که بیشترین کاهش مربوط به گروه استئاتوز+تمرین+پروبیوتیک است.

جدول ۲- خلاصه نتایج برای هر آنزیم[a]

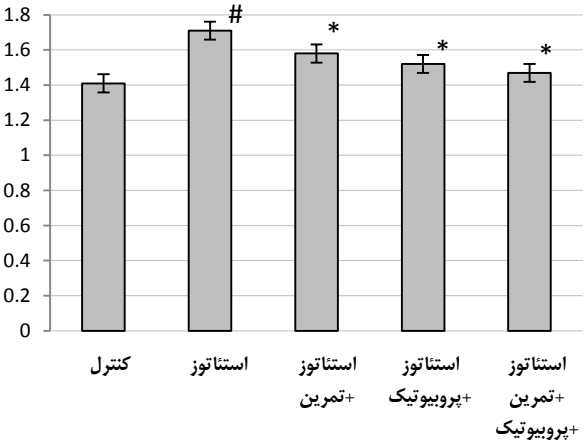
گروه	*AST	*ALT	*AST/ALT
کنترل	۱۱۴/۷±۳/۹	۸۵/۳±۱/۵	۱/۴۱±۰/۲۹
استئاتوز	۳۵۰/۰±۱۴/۲	۲۶۲/۵±۱۱/۹	۱/۷۱±۰/۱۹
استئاتوز+تمرین	۱۴۶/۹±۵/۴	۹۵/۸±۶/۲۶	۱/۵۸±۰/۴۳
استئاتوز+پروبیوتیک	۱۴۳/۹±۳/۵	۹۵/۵±۳/۲	۱/۵۲±۰/۳۴
استئاتوز+تمرین+پروبیوتیک	۱۳۶/۷±۱/۱	۹۳/۴±۲/۷	۱/۴۷±۰/۲۷

a آنزیم‌ها به صورت میانگین و خطای استاندارد آورده شده‌اند
* مقدار p آزمون کورسکال والیس=۰/۰۰۱ مقدار p آزمون تصحیح بونفرونی=۰/۰۰۱

با توجه به جدول ۲ و نمودار ۱ می‌توان به این نتیجه رسید که میزان نسبت آنزیم‌های کبدی (AST/ALT) در گروه استئاتوز نسبت به گروه کنترل سالم بیشتر است. اما در سایر گروه‌های مداخله کاهش معناداری نسبت به گروه استئاتوز وجود دارد که بیشترین کاهش این نسبت در گروه استئاتوزیس+تمرین+پروبیوتیک در مقایسه با سایر گروه‌های مداخله است که نشان‌دهنده تأثیر مثبت مصرف پروبیوتیک و انجام تمرینات HIIT در بهبود استئاتوز است.

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه به بررسی اثرات مصرف پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس رامنسوس* و انجام تمرینات HIIT در رت‌های صحرایی نر مبتلا به استئاتوز بر نسبت آنزیم‌های کبدی (AST/ALT) و سطح آنزیم‌های کبدی AST و ALT پرداخته شد و مشاهده شد سطح آنزیم‌های کبدی در گروه‌هایی که پروبیوتیک مصرف کردند نسبت به گروه‌هایی که تمرین کرده بودند کاهش بیشتری داشته است اما در گروه‌هایی که هم



نمودار ۱- نسبت آنزیم AST/ALT در هر گروه (IU/l)

* تفاوت معنی‌دار با گروه استئاتوزیس
# تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل

پروبیوتیک دریافت کرده بودند و هم تمرین کرده بودند بیشترین کاهش را نشان داد که مشخص می‌کند انجام ۵ هفته تمرین تناوبی شدید به همراه مصرف پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس رامنسوس* بر سطح و نسبت آنزیم‌های کبدی تأثیر معنادار دارد و باعث کاهش مؤثر سطح آنزیم‌ها و همچنین نسبت آنها (AST/ALT) می‌شود.

در مطالعه‌ای که در آن *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* سه بار در روز به مدت ۱ ماه به بیماران بالغ NAFLD تجویز شد، آمینوترانسفرازهای AST و ALT به طور قابل توجهی کاهش یافته است. این مطالعه نشان داد که *لاکتوباسیلوس* به بهبود وضعیت التهابی کبد بیمار کمک می‌کند [۱۷]. در مطالعه‌ای اسپوزیتو[1] و همکاران بر روی رت‌های مبتلا به NAFLD با مصرف پروبیوتیک VSL#3 به مدت ۴ هفته متوجه شدند که سطح آنزیم ALT کاهش یافته است که مطالعه ما همسو است [۱۸]. در مطالعه‌ای توسط پایک[2] و همکاران دریافتند که مصرف پروبیوتیک در موش‌های لیپیدومیک باعث کاهش سطح آنزیم ALT و AST سرم شد که می‌تواند با پژوهش ما همسو باشد [۱۹]. با این وجود، در شماری از مطالعات، اثری بر روی بعضی از آنزیم‌های کبدی بعد از دریافت پروبیوتیک‌ها مشاهده نشده است که با پژوهش ما همسو نیست [۲۰]. در یک مطالعه فموری[3] و همکاران نشان دادند که یک دوره از ترکیب پروبیوتیک می‌تواند در بهبود NAFLD در کودکان مؤثر باشد [۲۱]. در یک مطالعه توسط اندو[4] و همکاران به وضوح نشان داده شده است که پروبیوتیک MIYAIRI588 اثرات مفیدی در پیشگیری از پیشرفت NAFLD داشت که می‌تواند با پژوهش ما همسو باشد [۲۲].

در یک مطالعه توسط عبدی و همکاران به نظر می‌رسد HIIT و مصرف عسل آویشن، هم به تنهایی و هم به صورت تعاملی با اثربخشی بیشتر، می‌تواند به کاهش آنزیم‌های کبدی در موش‌های دیابتی کمک کند که با نتایج مطالعه ما همسو است [۲۳]. در یک مطالعه توسط کدخدا و همکاران تأثیر مثبت تمرین HIIT بر روی آنزیم AST مشاهده شد که با نتیجه مطالعه ما همسو است [۲۴]. در یک مطالعه توسط سبزواری‌راد و همکاران تمرینات HIIT باعث کاهش سطح آنزیم‌های کبدی شد که با نتایج مطالعه ما همسو است [۲۵]. در یک مطالعه توسط جورکش و همکاران دو تمرین مقاومتی و استقامتی بعد از شش هفته هر کدام به تنهایی و در ترکیب با هم توانستند سطح آنزیم‌های ALT و AST در رت‌های اوریکتومی شده کاهش دهند که با مطالعه ما همسو است [۲۶]. استرازنیکی[5] و همکاران نشان دادند پس از یک دوره تمرینات هوازی و بی‌هوازی تغییری در سطوح آنزیم‌های کبدی ایجاد نشد که با پژوهش ما همسو نیست [۲۷]. در یک مطالعه توسط رنجرز[6] و همکاران تمرینات HIIT باعث کاهش آنزیم‌های کبدی شده است که با مطالعه ما همسو است [۲۸]. مطالعه دیگری نشان داد که تمرین HIIT به طور معنی‌داری در بیماران NAFLD مؤثر است که با مطالعه ما همسو است و ثابت می‌کند که مزایای فعالیت بدنی محدود به شدت آن نیست. تمرینات تناوبی با شدت بالا می‌تواند باعث کاهش میزان چربی کبد می‌شود. فعالیت آنزیم‌های کبدی تحت تأثیر مدت، شدت، نوع و شیوه فعالیت بدنی می‌تواند تغییر کند، بنابراین شاید دلیل ناهمسو بودن با پژوهش ما همین موضوع است [۲۹]. در یک مطالعه مشخص شد که تمرین HIIT با کاهش چربی کبد، توده چربی کل بدن، سطوح ALT و AST در بیماران مبتلا به NASH همراه بود و اثرات آن نسبت به رویکرد تمرینات با شدت متوسط بهتر بود که با مطالعه ما همسو است [۳۰]. در مطالعه انجام شده توسط افشار و همکاران گروه تغذیه شده با پروبیوتیک افزایش در آنزیم AST را نشان می‌دادند که با پژوهش ما همسو نیست [۳۱]. همچنین ثابت شده است که تمرین HIIT در مقایسه با تمرین مداوم با شدت

1. Esposito
2. paik
3. Famouri
4. Endo
5. Straznicky
6. Rengers

متوسط، تأثیر مفیدتری بر عملکرد عروقی شریان بازویی، عوامل بیماری قلبی عروقی سنتی، استرس اکسیداتیو، التهاب و حساسیت به انسولین دارد [۳۲]. در مطالعه رشه و همکاران مشخص شد که تمرینات HIIT و مصرف پروبیوتیک‌ها باعث کاهش سطح آنزیم‌های کبدی می‌شود که با پژوهش ما همسو است [۳۳]. در مطالعه آقایی و همکاران [۳۴] و مزینانی و همکاران [۳۵] مشخص شد که تمرینات HIIT و مصرف پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس رامنسوس* باعث کاهش سطح آنزیم‌های کبدی می‌شود که با مطالعه ما همسو است.

استفاده از نسبت AST/ALT به عنوان نشانگری برای افتراق انواع حاد در بیماران کبد چرب پیشنهاد می‌شود. در واقع، فعالیت بدنی نشانگرهای التهاب سیستمیک، استئاتوز (FLI) [1]، پارامترهای مرتبط با فیبروز (FiB-4) [2]، و الاستوگرافی کبد را کاهش می‌دهد و آنزیم‌های کبدی کاهش ۱۵٪ را نشان می‌دهند که نشان‌دهنده مزیت کلی فعالیت بدنی در بیماران NAFLD است. بنابراین، در حال حاضر هر دو تمرینات هوازی و مقاومتی در آخرین دستورالعمل‌های اروپایی توصیه می‌شوند و نسخه آن باید با توجه به مشخصات بیماران شخصی‌سازی شود. فعالیت بدنی، میکروبیوتای روده را تعدیل می‌کند و به بهبود مخاط دیواره روده کمک می‌کند. از آنجایی که تمرینات HIIT باعث کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد می‌شود و همچنین منجر به کاهش مقاومت به انسولین می‌شود، میزان برداشت از ذخایر چربی را افزایش داده و باعث بهبود پروفایل لیپیدی و افزایش بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب و بهبود متابولیسم انرژی و کاهش سطح آنزیم‌های کبدی می‌شود که خود این تمرینات با افزایش مصرف اسیدهای چرب ناشی از میکروبیوتای روده به بهبود آن کمک می‌کند و باعث بهبود آمینوتراسفرازها و NF-kB و TNF-α و IL-6 می‌شود. فعالیت بدنی، از جمله تمرینات هوازی و تمرینات مقاومتی، یکی از بهترین اصلاحات سبک زندگی است و ثابت شده است که از NAFLD/NASH پیشگیری یا حتی روند ایجاد بیماری را معکوس می‌کند. از آنجا که عدم فعالیت بدنی با پیشرفت بیماری مرتبط است، پیشنهاد می‌شود که فعالیت بدنی نه تنها به دلیل کاهش وزن، بلکه بالاتر از آن، به دلیل فواید متابولیک مفید باشد. فعالیت بدنی باعث ایجاد تغییراتی در غنا، ترکیب و تعادل میکروبیوتای روده و کاهش دیسبیوز می‌شود [۳۵]. فعالیت بدنی می‌تواند به کاهش استئاتوز کبدی و جلوگیری از پیشرفت آن کمک کند و به سلامت قلب و عروق و بهبود حساسیت به انسولین که از دلایل مهم مرگ و میر در این بیماران است کمک کند [۳۶].

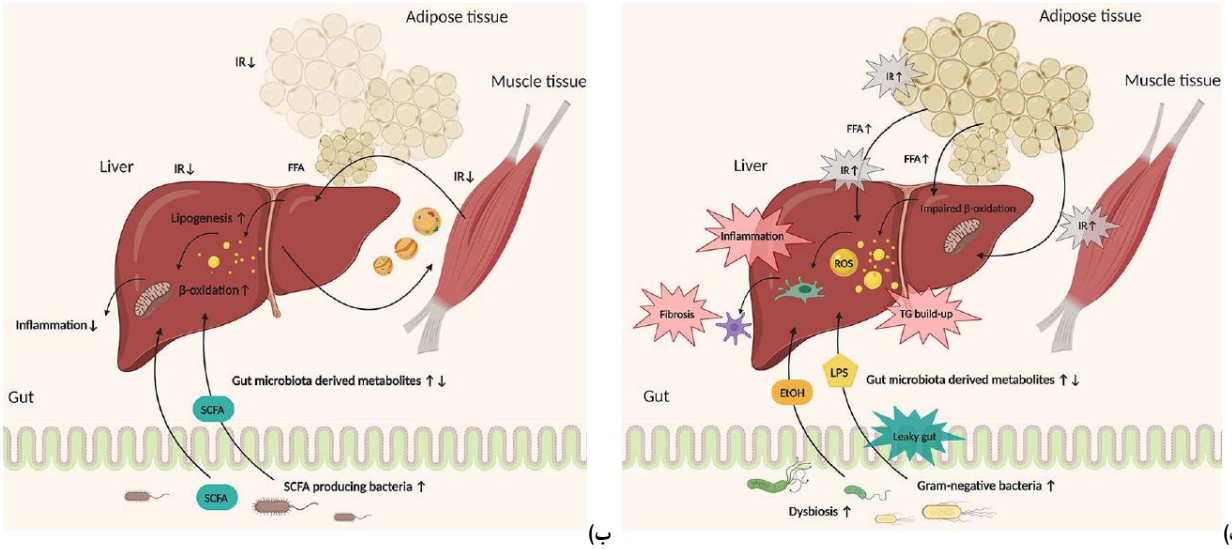
پروبیوتیک‌ها با افزایش یکپارچگی دیواره روده، کاهش التهاب کبدی و استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد و کاهش اثر باکتری‌های پاتوژن دخیل در ایجاد NAFLD با خروج یا مهار آنها و از طرفی با تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر به عنوان عوامل ضدمیکروبی، مانع از آسیب سلولهای کبدی و آزاد شدن محتوای آنزیمی آنها به خون می‌گردند. یکی از دلایل بالقوه تفاوت در یافته‌ها مربوط به تأثیر پروبیوتیک‌ها بر وضعیت متابولیک بیماران دچار NAFLD می‌توان به تفاوت در نوع پروبیوتیک‌ها و دوز مصرفی اشاره کرد. پیش‌تر نشان داده شده است که تمامی پروبیوتیک‌ها تأثیر یکسانی نداشته و تفاوت‌های عمده‌ای چه از نظر تأثیر مطلوب بر سلامتی و چه از نظر عوارض احتمالی مرتبط ممکن است وجود داشته باشد. علاوه بر این، وضعیت میزبان از این نظر که چگونه شرایطی برای ارتباط بین فاکتورهای پروبیوتیکی و فاکتورهای ذاتی بدن و از جمله فلور میکروبی روده فراهم سازد نیز در این زمینه دارای اهمیت است [۳۷]. از آنجایی که پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس رامنسوس* خواص ضدالتهابی دارد، مصرف آن با بهبود میکروبیوتای طبیعی روده و کاهش متابولیت‌های ناشی از آن (اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، تری‌متیل‌آمین‌ان‌اکساید و لیپوپلی‌ساکاریدها) به کاهش التهاب کمک کرده و موجب کاهش آنزیم‌های کبدی شده و از پیشرفت استئاتوز جلوگیری می‌کند. گزارش شده است که نه تنها میکروبیوم روده، بلکه

1. Fatty liver index
2. Fibrosis-4

متابولیت‌های تولید شده توسط میکروبیوم روده نیز تحت تأثیر فعالیت بدنی قرار می‌گیرند [۳۸].

نشان داده شده است که فعالیت بدنی مقاومتی به طور متوسط چربی کبد را در NAFLD کاهش می‌دهد (۱۳٪ کاهش نسبی) و ظرفیت سوزاندن چربی کل بدن مستقل از کاهش وزن را افزایش می‌دهد. فعالیت بدنی از طریق اثرات ضدالتهابی خود، نتایج سودمندی را در بیماری‌های متابولیکی میانجی‌گری می‌کند. تمرینات HIIT همراه با مصرف پروبیوتیک‌ها به دلیل خواص ضد التهابی خود و همچنین بهبود مقاومت به انسولین و کاهش دیسبیوز می توانند در پیشگیری و درمان NAFLD کمک شایانی داشته باشند [۳۹]. به طور خلاصه اثرات همزمان مصرف پروبیوتیک و انجام فعالیت بدنی در شکل ۱ (برگرفته شده از مقاله هوتو و همکاران [۴۰]) نشان داده شده است.

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که مصرف پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس رامنسوس* و همچنین انجام تمرینات HIIT می‌تواند باعث کاهش سطح و نسبت آنزیم‌های کبدی در موش‌های مبتلا به استئاتوز شود و در نهایت به درمان و پیشگیری از NAFLD کمک کند. با توجه به اینکه این موضوع و استفاده همزمان فعالیت بدنی تناوبی شدید و پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس رامنسوس GG* در ایران و حتی دنیا تازه و نو است می‌تواند از نقاط قوت مطالعه حاضر باشد و از محدودیت‌های این تحقیق می‌توان به عدم اندازه‌گیری آنزیم گاماگلوتامیل ترانسفراز و فاکتورهای التهابی از جمله NF-kB و TNF-α و IL-6 اشاره کرد. برای مطالعات آینده استفاده از دوزهای متفاوت پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس رامنسوس* و مدت زمان کمتر تمرین HIIT پیشنهاد می‌شود. با وجود کاهشی که در سطح و نسبت آنزیم‌های مورد مطالعه در گروه استفاده کننده از پروبیوتیک و همچنین گروهی که فقط فعالیت بدنی انجام داده بودند، وجود داشت، اما بیشترین کاهش در سطح و نسبت آنزیم‌ها در گروهی بود که هر دو مداخله برایشان انجام شده بود. از آنجا که این پژوهش بر روی حیوان آزمایشگاهی انجام گرفته است، تعمیم نتایج آن برای انسان را نمی‌توان به قطعیت پیشنهاد کرد و لذا تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است.



الف) ب)

EtOH, ethanol; FFA, free fatty acids; IR, insulin resistance; LPS, lipopolysaccharide; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; ROS, reactive oxygen species; SCFA, short-chain fatty acid; TGs, triglycerides.

شکل ۱- اثرات همزمان مصرف پروبیوتیک و انجام فعالیت بدنی [۴۰]

الف) بی‌تحرکی: نگاهی کلی به ایجاد NAFLD و رابطه آن با میکروبیوم روده.
سبک زندگی بی‌تحرک منجر به تجمع تری‌گلیسرید در کبد شده است که به دلیل مقاومت به انسولین در اندام‌های محیطی و کبد منجر به تولید رادیکال‌های آزاد شده و در نتیجه التهاب و فیبروز در کبد ایجاد می‌شود. دیسبیوز و افزایش نفوذپذیری روده اجازه می‌دهد تا لیپوپلی‌ساکارید (مشتق شده از باکتری‌های گرم منفی) و اتانول (سنتز شده از باکتری‌های تولید کننده اتانول) از طریق ورید باب به کبد دستیابی پیدا کنند و منجر به تجمع چربی و التهاب در کبد شوند.

ب) فعالیت بدنی: نگاهی کلی به اثرات مفید فعالیت بدنی و میکروبیوم روده بر NAFLD.
با فعالیت بدنی مقاومت به انسولین بهبود یافته است که باعث افزایش حساسیت به انسولین و نرمال شدن متابولیسم لیپید در بافت‌های محیطی و کبد می‌شود. فعالیت بدنی بر ترکیب میکروبیوتای روده تأثیر می‌گذارد و این باعث افزایش باکتری‌های تولید کننده اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه می‌شود که به کبد می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران با کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1401.120 به تصویب رسیده است. این مقاله مستخرج از رساله نویسنده اول بوده است و از تمامی عزیزانی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می کنند که در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

سهم نویسندگان

در مقاله حاضر همه نویسندگان در ایده و اجرای طرح و نگارش و بازنگری سهیم بوده و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت صحت و دقت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

منابع مالی

در این طرح از هیچ ارگانی منبع مالی دریافت نشده است.

References

1. Rives C, Fougerat A, Ellero-Simatos S, Loiseau N, Guillou H, Gamet-Payrastre L, et al. Oxidative Stress in NAFLD: Role of Nutrients and Food Contaminants. Biomolecules. 2020;10(12). doi:10.3390/biom10121702
2. Titcomb CP, Jr. Liver function tests: what is the risk? Journal of insurance medicine (New York, N.Y.). 2003;35(1):26-35.
3. Noureddin M, Loomba R. Nonalcoholic fatty liver disease: Indications for liver biopsy and noninvasive biomarkers. Clinical liver disease. 2012;1(4):104-107. doi:10.1002/cld.65
4. Gowda S, Desai PB, Hull VV, Math AA, Vernekar SN, Kulkarni SS. A review on laboratory liver function tests. The Pan African medical journal. 2009;3:17.
5. Zhu W, Lin K, Li K, Deng X, Li C. Reshaped fecal gut microbiota composition by the intake of high molecular weight persimmon tannin in normal and high-cholesterol diet-fed rats. Food & function. 2018;9(1):541-551. doi:10.1039/c7fo00995j
6. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. Nature. 2012;482(7384):179-185. doi:10.1038/nature10809
7. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. Cell. 2014;158(4):705-721. doi:10.1016/j.cell.2014.05.052
8. Musso G, Olivetti C, Cassader M, Gambino R. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms. Seminars in liver disease. 2012;32(1):49-64. doi:10.1055/s-0032-1306426
9. Zhang L, Li N, des Robert C, Fang M, Liboni K, McMahon R, et al. Lactobacillus rhamnosus GG decreases lipopolysaccharide-induced systemic inflammation in a gastrostomy-fed infant rat model. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2006;42(5):545-552. doi:10.1097/01.mpg.0000221905.68781.4a
10. Cassidy S, Thoma C, Houghton D, Trenell MI. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. Diabetologia. 2017;60(1):7-23. doi:10.1007/s00125-016-4106-1
11. Denou E, Marcinko K, Surette MG, Steinberg GR, Schertzer JD. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. American journal of physiology. Endocrinology and metabolism. 2016;310(11):E982-993. doi:10.1152/ajpendo.00537.2015
12. Tyrovolas S, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Chrysohoou C, Skoumas J, Pan W, et al. The anti-inflammatory potential of diet and nonalcoholic fatty liver disease: the ATTICA study. Therapeutic advances in gastroenterology. 2019;12:1756284819858039. doi:10.1177/1756284819858039
13. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). Hepatology. 2013;58(4):1287-1295. doi:10.1002/hep.26393
14. Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. Life Sci. 2006;79(11):1100-1107. doi:10.1016/j.lfs.2006.03.021
15. Wang Y, Kirpich I, Liu Y, Ma Z, Barve S, McClain CJ, et al. Lactobacillus rhamnosus GG treatment potentiates intestinal hypoxia-inducible factor, promotes intestinal integrity and ameliorates alcohol-induced liver injury. The American journal of pathology. 2011;179(6):2866-2875. doi:10.1016/j.ajpath.2011.08.039
16. Kalaki-Jouybari F, Shanaki M, Delfan M, Gorgani-Firouzjae S, Khakdan S. High-intensity interval training (HIIT) alleviated NAFLD feature via miR-122 induction in liver of high-fat high-fructose diet induced diabetic rats. Archives of physiology and biochemistry. 2020;126(3):242-249. doi:10.1080/13813455.2018.1510968
17. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2003;37(2):343-350. doi:10.1053/jhep.2003.50048

18. Esposito E, Iacono A, Bianco G, Autore G, Cuzzocrea S, Vajro P, et al. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. The Journal of nutrition. 2009;139(5):905-911. doi:10.3945/jn.108.101808
19. Paik HD, Park JS, Park E. Effects of Bacillus polyfermenticus SCD on lipid and antioxidant metabolisms in rats fed a high-fat and high-cholesterol diet. Biological & pharmaceutical bulletin. 2005;28(7):1270-1274. doi:10.1248/bpb.28.1270
20. Kelishadi R, Farajian S, Mirlohi M. Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic Fatty liver disease; a systematic review on the current evidences. Hepat Mon. 2013;13(4):e7233. doi:10.5812/hepatmon.7233
21. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017;64(3):413-417. doi:10.1097/mpg.0000000000001422
22. Endo H, Niioka M, Kobayashi N, Tanaka M, Watanabe T. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. PLoS One. 2013;8(5):e63388. doi:10.1371/journal.pone.0063388
23. Abdi Ardekani M, Banaeifar A, Arshadi S, Abed Natanzi H. Effect of High-Intensity Interval Training and Thyme honey on liver enzymes of type II diabetic rats. Journal of Diabetes Nursing. 2020;8(3):1160-1174 [Persian]
24. Kadkhoda Z, Khajeie R, Barjasteyazdy A, safyporafshar A, Zarei M. The effect of high intensity interval training (HIIT) with portulaca Oleracea supplementation on serum levels of liver enzyme in rats with non-alcoholic fatty live disease. Journal of Sports and Biomotor Sciences. 2021;13(26):56-65. [Persian] doi:10.22034/sbs.2021.161251
25. Sabzevari Rad R, Ehsan Bakhsh H, Fasihi Ramandi E. Effect of HIIT Training on the Level of Adiponectin and serum concentration of Liver Enzymes in Obese boys. Research in Sport Medicine and Technology. 2021;19(22):77-90. [Persian]
26. Jourkesh M, Ebadi H. Effect of Six Weeks Endurance, Resistance and Combined Training on Liver ALT and AST in The Liver of Ovariectomized Rat. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2019;6(1):78-85 [Persian] doi:10.22049/jassp.2019.26649.1267
27. Straznicky NE, Lambert EA, Grima MT, Eikelis N, Nestel PJ, Dawood T, et al. The effects of dietary weight loss with or without exercise training on liver enzymes in obese metabolic syndrome subjects. Diabetes, obesity & metabolism. 2012;14(2):139-148. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01497.x
28. Rengers TA, Orr SC, Marks CRC, Hew-Butler T, Choi MD, Butcher SJ, et al. Effects of High-Intensity Interval Training Protocols on Liver Enzymes and Wellness in Women. Journal of sports medicine (Hindawi Publishing Corporation). 2021;2021:5554597. doi:10.1155/2021/5554597
29. Winn NC, Liu Y, Rector RS, Parks EJ, Ibdah JA, Kanaley JA. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity - A randomized trial. Metabolism. 2018;78:128-140. doi:10.1016/j.metabol.2017.08.012
30. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Clinical science (London, England : 1979). 2015;129(12):1097-1105. doi:10.1042/cs20150308
31. Afshar Mazandaran N, Rajab A. Probiotics and their use in livestock and poultries feed. Second edition ed. Tehran, Iran: Nourbakhsh Press; 2002.
32. Duarte SMB, Stefano JT, Oliveira CP. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). Annals of hepatology. 2019;18(3):416-421. doi:10.1016/j.aohep.2019.04.006
33. Rasheh S, Ahmadi M. The Effects of High-intensity Interval Training and Probiotic Consumption on Interleukin-10 and Interferon-gamma Gene Expression of Gut Tissue in an Animal Model of Fatty Liver. Internal Medicine Today. 2021;27(3):342-357 [Persian] doi:10.32598/hms.27.3.3067.2
34. Aghaei F, Arabzadeh E, Mahmoodzadeh Hosseini H, Shirvani H. Exercise Training and Probiotic Lacticaseibacillus rhamnosus GG Reduce Tetracycline-Induced Liver Oxidative Stress and Inflammation in Rats with Hepatic Steatosis. Probiotics and antimicrobial proteins. 2023;15(5):1393-1405. doi:10.1007/s12602-022-09994-6
35. Mazinani M, shadmehri s, shirvani h. Effect of High-Intensity Interval Training and Lactobacillus Rhamnosus Probiotic Consumption on TLR4 and MYD88 Expression in Gut Tissue in Animal Model of Non-Alcoholic Fatty Liver. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. 2021;26(3):13-24. [Persian] doi:10.52547/sjku.26.3.13
36. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Modulating Gut Microbiota to Improve Severity? Gastroenterology. 2020;158(7):1881-1898. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.049
37. Neuman MG, Malnick S, Maor Y, Nanau RM, Melzer E, Ferenci P, et al. Alcoholic liver disease: Clinical and translational research. Experimental and molecular pathology. 2015;99(3):596-610. doi:10.1016/j.yexmp.2015.09.001
38. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. Sports medicine (Auckland, N.Z.). 2015;45(5):679-692. doi:10.1007/s40279-015-0321-z
39. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. Gut. 2011;60(9):1278-1283. doi:10.1136/gut.2011.242073
40. Houttu V, Boulund U, Grefhorst A, Soeters MR, Pinto-Sietsma SJ, Nieuwdorp M, et al. The role of the gut microbiome and exercise in non-alcoholic fatty liver disease. Therapeutic advances in gastroenterology. 2020;13:1756284820941745. doi:10.1177/1756284820941745